

Nouveaux mélanges notamment pour le traitement des affections pathogènes et des allergies.

M. ARISTOTELIS PAPAGEORGIOU-LAMBOS résidant en Grèce.

Demandé le 30 janvier 1965, à 11<sup>h</sup> 20<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 25 septembre 1967.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 44 du 30 octobre 1967.*)

(*Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 31 janvier 1964, sous le n° 4.146/64, au nom du demandeur.*)

On sait que les crésols (*o*-crésol, *m*-crésol et *p*-crésol) possèdent des propriétés antibactériennes, mais leur emploi pour cet usage est limité en pratique.

Des expériences ont montré que si l'on utilise les crésols conjointement avec du chlorure de strontium ( $SrCl_2$ ), les propriétés antibactériennes et antimicrobiennes des crésols sont considérablement augmentées, et, par suite, permettent une application plus vaste.

La présente invention concerne notamment, à titre de médicament nouveau les mélanges caractérisés par ce qu'ils comportent du chlorure de strontium et un ou plusieurs crésols notamment pour le traitement des affections pathogènes et des allergies.

Suivant une caractéristique de l'invention, le médicament comporte un ou plusieurs crésols (*o*-crésol, *m*-crésol, *p*-crésol).

Suivant une autre caractéristique de l'invention, le médicament comporte une quantité de chlorure de strontium comprise entre 6 à 20 % en poids, et une quantité de crésol comprise entre 1 à 6 % en poids.

Suivant un autre mode de réalisation de l'invention, le médicament se présente sous forme d'onguent notamment pour l'usage ophtalmologique contenant 20 % en poids de chlorure de strontium et 2,5 % en poids d'un mélange de *o*-crésol, *m*-crésol, et *p*-crésol.

Le médicament conforme à l'invention, est constitué par un mélange de chlorure de strontium et de un ou plusieurs *o*-crésol, *m*-crésol et *p*-crésol, et un excipient admis en pharmacie.

Des essais effectués en laboratoire et en cliniques ont montré que les propriétés antibactériennes et antimicrobiennes de la nouvelle composition, suivant l'invention, sont considérablement accrues

par rapport à celles que possèdent soit un des crésols seul, soit un mélange quelconque de crésols.

Les médicaments suivant l'invention agissent efficacement contre certaines affections provoquées par des micro-organismes pathogènes, tels que virus, microbes, bactéries, parasites, ainsi que dans le traitement des fungi et des allergies.

Les mélanges de l'invention présentent également des propriétés antiinflammatoires.

La quantité des deux ingrédients actifs, c'est-à-dire d'un crésol ou d'un mélange de crésols et de chlorure de strontium, peut se présenter sous différentes formes, en fonction de l'utilisation que l'on envisage ainsi que de la méthode d'application. Dans la plupart des cas, le mélange contient une quantité comprise entre 6 et 20 % en poids de chlorure de strontium et une quantité comprise entre 1 à 6 % en poids d'un ou de plusieurs crésols.

Le procédé de préparation du médicament suivant l'invention consiste à former une solution aqueuse par dissolution dans l'eau distillée des deux produits actifs, puis filtration de la solution. Cette solution peut être utilisée directement pour certaines applications, dans d'autres, on peut ajouter, en outre, des excipients convenant à la pharmacie classique, tels que la lanoline en vue de l'obtention, par exemple de pâtes, crèmes et onguents.

Le tableau ci-dessous résume à titre d'exemple non limitatif, différentes formes du médicament de l'invention suivant les différentes applications (les pourcentages indiqués pour les ingrédients actifs s'entendent en poids, calculés sur le poids total de la composition) :

(*Voir tableau, page suivante*)

Les examens de laboratoire et les tests cliniques faits sur les médicaments conformes à l'invention ont donné les résultats suivants :

|   | Chlorure de strontium | Crésol (e)  |
|---|-----------------------|---|
|   | %                     |   |
| 1. solution pour l'usage externe et l'administration orale..... | environ 6             | environ 1 % de p-crésol                           |
| 2. solution pour injections.....                                | environ 10            | environ 1 % de p-crésol                           |
| 3. onguent pour les yeux.....                                   | environ 20            | environ 2,5 % d'un mélange de o-, m-, et p-crésol |
| 4. onguent pour le traitement des contusions.....               | environ 20            | environ 6 % d'un mélange de o-, m-, et p-crésol   |
| 5. crème faciale.....   | environ 20            | environ 4 % de p-crésol                           |
| 6. lotion capillaire.....                                       | environ 7             | environ 6 % de o-crésol                           |
| 7. pâte dentifrice.....   | environ 20            | environ 4 % de p-crésol                           |

*Essais pharmacologiques.* — On a utilisé deux formes du médicament suivant l'invention :

a. Une solution aqueuse contenant 10 % en poids de chlorure de strontium et 1 % en poids de p-crésol;

b. Un onguent contenant 20 % en poids de chlorure de strontium et 2,5 % en poids d'un mélange de o-crésol, m-crésol et p-crésol.

On a injecté la solution a à des cobayes, à une dose de 5 cm<sup>3</sup>, par injections sous-cutanées, intramusculaires, ainsi qu'en perfusion endodermique sans qu'il se produise aucune réaction inflammatoire. Des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 cm<sup>3</sup> de la solution a (1 g de chlorure de strontium) faites à des lapins pendant quinze jours n'ont provoqué aucune modification dans les fonctions basiques et les organes du lapin. Il ne s'est produit ni irritation, ni choc, ni aucun trouble de circulation (vérification par ECG). Il n'y avait ni albuminoré, ni sels et pigments biliaires. Les injections n'ont pas provoqué de modification du pelage ni des changements oculaires. Les reins et le foie sont macroscopiquement et histologiquement normaux. Les glandes surrénales présentent un aspect normal, et il en est de même des ovaires.

Des injections intraveineuses de la solution a à des lapins et dans la veine de l'oreille à une dose de 3 cm<sup>3</sup> (au début) puis à une dose de 5 cm<sup>3</sup> à partir du troisième jour n'ont produit aucune perturbation dans les fonctions corporelles et il n'y a pas eu de modifications dans les globules blancs et rouges du sang, ni aucune hémolyse.

Dans le cas de brûlures expérimentales produites par des injections endodermiques de 0,5 % d'hydrochlorure de quinine, par application de l'onguent b, la guérison est très rapide en comparaison d'un gel d'huile minérale.

On a aussi fait des expériences sur un cœur de

grenouille dont on avait enlevé le péricarde, en faisant des instillations de la solution a. Il n'y a pas eu de changement dans le rythme et la qualité des contractions du myocarde.

L'injection de 4 cm<sup>3</sup> de la solution a dans tout le système lymphatique de la grenouille « ranafusca » n'a causé aucune modification à l'ECG.

#### *Essais cliniques.*

1. Mastite. — Dans des cas de mastite, des injections intraveineuses de solution a ont été faites pendant deux jours.

L'œdème inflammatoire a rapidement disparu et il ne s'est produit aucune suppuration.

2. Amygdalite aiguë. — Des améliorations ont été constatées dans cinq cas à la suite d'injections de la solution a comme indiqué, par diminution de l'œdème et retour de la température à son niveau normal.

3. Rizitis et sciatique. — Des améliorations ont été obtenues chez quatre patients qui avaient été auparavant trouvés résistants à la thérapeutique normale. La douleur s'est trouvée presque apaisée en quatre à cinq jours à la suite de deux injections intramusculaires par jour de la solution a. Un des cas durait depuis un an.

4. Pleurésie. — Trois étaient purulentes. Il s'est produit une très rapide absorption de fluide à la suite de l'administration d'injections de la solution a.

5. Bronchite chronique. — Résistance aux antibiotiques. Il s'agissait du cas d'un étudiant souffrant de bronchite chronique. La culture des excrétions bronchiques a montré le développement de streptocoque et de staphylococoque doré résistants à tous les antibiotiques. La guérison complète a été obtenue à la suite de 10 injections intraveineuses de solution a.

Un vieil homme a été guéri de ses accès de fièvre

hebdomadaires par deux injections intraveineuses par jour de solution *a* pendant quatorze jours.

6. Parotidite. — Cinq cas de parotidite avec températures élevées ont été traités avec des injections intraveineuses de solution *a* deux fois par jour, et le soulagement de l'œdème et de la fièvre a été rapide en trois à quatre jours.

7. Fièvre rhumatismale chronique. — Un cas résistant à la cortisone et à la thérapie par la chaleur a été traité avec succès par des injections intraveineuses de solution *a*.

8. Ulcères variqueux et escarres. — Il s'est produit une amélioration considérable de trois ulcères variqueux à partir du deuxième jour d'application de l'onguent *b*.

Sur 10 cas d'escarres la guérison a été rapide.

9. Eczéma. — On a constaté une nette et rapide amélioration dans 6 cas d'eczéma après utilisation de l'onguent *b*. La démangeaison a été aussi rapidement soulagée.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation ci-dessus décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir d'autres modes de réalisation sans pour cela sortir du cadre de l'invention.

#### RÉSUMÉ

L'invention s'étend notamment aux caractéristiques ci-après et à leurs combinaisons possibles :

1<sup>o</sup> A titre de médicament nouveau, les mélanges caractérisés par ce qu'ils comportent du chlorure de strontium et un ou plusieurs créosols notamment pour le traitement des affections pathogènes et des allergies.

2<sup>o</sup> Le médicament comporte un ou plusieurs créosols (o-crésol, m-crésol, p-crésol).

3<sup>o</sup> Le médicament comporte une quantité de chlorure de strontium comprise entre 6 à 20 % en poids, et une quantité de créosol comprise entre 1 à 6 % en poids.

4<sup>o</sup> Le médicament se présente sous l'une ou l'autre des formes ci-après :

*a.* Solution aqueuse contenant 6 % en poids de chlorure de strontium et 1 % en poids de p-crésol;

*b.* Solution aqueuse contenant 10 % en poids de chlorure de strontium et 1 % en poids de p-crésol;

*c.* Onguent notamment pour l'usage ophtalmologique contenant 20 % en poids de chlorure de strontium et 2,5 % en poids d'un mélange de o-crésol, m-crésol et p-crésol;

*d.* Onguent notamment pour usage externe contenant 20 % en poids de chlorure de strontium et 6 % en poids d'un mélange de o-crésol, m-crésol, p-crésol;

*e.* Crème contenant 20 % en poids de chlorure de strontium et 4 % en poids de p-crésol;

*f.* Lotion notamment à usage capillaire contenant 7 % en poids de chlorure de strontium et 6 % en poids de o-crésol;

*g.* Pâte notamment à usage dentaire contenant 20 % en poids de chlorure de strontium et 4 % en poids de p-crésol.

ARISTOTELIS PAPAGEORGIOU-LAMBOS

Par procuration :

BERT & DE KERAVENANT

#### AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : néant.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Chemical Abstracts*, vol. 38 (1944), p. 1607<sub>y</sub>, cite : l'article de A.-J. Salle, publié dans *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, vol. 55 (1944), p. 26-28.